



DEUTSCHES  
PATENTAMT

21 Akt nzeichen: P 39 40 092.1  
22 Anmeldetag: 4. 12. 89  
43 Offenlegungstag: 6. 6. 91

DE 39 40 092 A 1

71 Anmelder:

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co, 7500 Karlsruhe,  
DE

74 Vertreter:

Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Tauchner, P.,  
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Heunemann, D., Dipl.-Phys.  
Dr.rer.nat.; Rauh, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Hermann, G., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Schmidt, J.,  
Dipl.-Ing.; Jaenichen, H., Dipl.-Biol. Dr.rer.nat.,  
Pat.-Anwälte; Tremmel, H., Rechtsanw., 8000  
München

72 Erfinder:

Schwabe, Klaus-Peter, Dipl.-Bio-Chem. Dr., 7500  
Karlsruhe, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Extrakt aus Blättern von Ginkgo biloba, Verfahren zu seiner Herstellung und den Extrakt enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft einen verbesserten Extrakt aus  
Blättern von Ginkgo biloba sowie ein Verfahren zu dessen  
Herstellung und diesen Extrakt enthaltende Arzneimittel.

DE 39 40 092 A 1

Die Erfindung betrifft einen verbesserten Extrakt aus Blättern von *Ginkgo biloba* sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung und diesen Extrakt enthaltende Arzneimittel.

Extrakte aus den Blättern von *Ginkgo biloba* werden seit langem für die Therapie von peripheren und cerebralen arteriellen Durchblutungsstörungen verwendet. Verfahren zur Herstellung von *Ginkgo biloba* Extrakten mit einem stark angereicherten Gehalt an Flavonglykosiden als Wirkstoffkomponenten sind bekannt; vgl. DE-PS 17 67 098 und DE-PS 21 17 429. Diese Extrakte werden auch als *Ginkgo biloba* Monoextrakte bezeichnet.

Die EP-A 03 24 197 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines Extraktes aus Blättern von *Ginkgo biloba*, in welchem eine wäßrige Lösung eines niederen Alkohols oder Ketons, erhalten nach Extraktion der Blätter, in Gegenwart von Kieselgur konzentriert wird. Die erhaltene wäßrige Suspension wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat mit Butanon extrahiert und der Extrakt vom Lösungsmittel befreit.

Die EP-A 3 30 567 betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Extraktes aus Blättern von *Ginkgo biloba*, in welchem die zerkleinerten Blätter mit einer wasserhaltigen Ketonverbindung extrahiert werden. Dieser Extrakt wird konzentriert bis Biflavone und hydrophobe Verbindungen ausfallen. Nach Filtration wird das wäßrige Konzentrat basisch gestellt, wobei die Proanthocyanidine ausfallen.

Nach Abtrennung des Niederschlags und Ansäuerung des Filtrates wird eine Flüssig-Flüssig-Extraktion mit einer C<sub>4-6</sub>-Ketonverbindung in Anwesenheit von Ammoniumsulfat durchgeführt. Nach Abziehen der Ketonverbindung wird der Extrakt erhalten.

Aus der DE-OS 35 14 054 ist bekannt, daß die Ginkgolide, bekannte Inhaltsstoffe der Blätter von *Ginkgo biloba* aus der Stoffklasse der Terpene mit Lactonstruktur (vgl. K. Nakanishi, Pure and Applied Chemistry, Bd. 14 (1967), 89–113, sowie M. Maruyama et al., Tetrahedron Letters (1967), 299–302 und 303–319, und K. Okabe et al., J. Chem. Soc. (1967), 2201–2206) gegen Krankheiten und krankheitsähnliche Zustände eingesetzt werden können, die durch PAF ("Platelet Activating Factor") hervorgerufen werden.

Aus der DE-OS 33 38 995 und der entsprechenden US-PS 45 71 407 ist die Verwendung von Bilobalid, einem weiteren Inhaltsstoff der Blätter von *Ginkgo biloba*, bekannt für die Behandlung von demyelinisierenden Neuropathien, Encephalopathien und Hirnödemen. Bei Bilobalid handelt es sich um ein mit den Ginkgoliden strukturell verwandtes Sesquiterpenlacton; vgl. K. Nakanishi et al., R. T. Major et al., und K. Weinges et al., J. Am. Chem. Soc., Bd. 93 (1971), 3544–3546).

Blätter von *Ginkgo biloba* enthalten außer den erwähnten Verbindungen auch die sogenannten Ginkgolsäuren (Anacardsäuren). Bei diesen Verbindungen handelt es sich um 6-Alkylsalicylsäuren mit n-C<sub>13</sub>- bis n-C<sub>19</sub>-Alkylresten mit 0 bis 3 Doppelbindungen; vgl. J.L. Gellermann et al., Phytochemistry, Bd. 15 (1976), 1959–1961 und Analytic. Chem. Bd. 40 (1968), 739–743.

Durch Decarboxylierung der Ginkgolsäuren kann biogenetisch oder auch bei der technischen Bearbeitung der *Ginkgo biloba* Blätter das "Ginkgol" entstehen, ein mit dem entsprechenden Alkylrest substituiertes Phenol; vgl. Kawamura, Japan. J. Chem. Bd. 3 (1928), 91–93.

Die Ginkgolsäuren und Ginkgole in *Ginkgo biloba*

sind begleitet von entsprechenden Derivaten mit einer weiteren phenolischen Hydroxylgruppe in 4-Stellung, den 6-Alkylresorcinsäuren bzw. 5-Alkylresorcinen; vgl. J. Gellermann et al., Phytochemistry, Bd. 15 (1976), 1959–1961. Diese Resorcin-Derivate sind verantwortlich für die toxischen Effekte und besonders die starken Allergien und Kontaktdermatitiden, die von Pflanzen der Gattung *Toxicodendron* hervorgerufen werden; vgl. G. A. Hill et al., J. Am. Chem. Soc., Bd. 56 (1934), 2736–2738.

Fälle von schweren allergischen Reaktionen nach dem Kontakt mit *Ginkgo*-Früchten sind bekannt; vgl. W.F. Sowers et al., Arch. Dermatol., Bd. 91 (1965), 452–456, und T. Nakamura, Contact Dermatitis, Bd. 12 (1985), 281–282. Beim Verzehr von *Ginkgo*-Früchten wurden starke Schleimhaut-Affektionen beschrieben; vgl. L. E. Becker und G. B. Skipworth, J. Am. Med. Assoc., Bd. 231 (1975), 1162–1163. Auch bei Sammlern und Verarbeitern von *Ginkgo*-Blättern treten gelegentlich allergische Hautreaktionen auf.

Die Bedeutung der durch Alkylphenol-Verbindungen aus Anacardiaceen und Ginkgoaceen hervorgerufenen Allergien wird erkennbar durch die in der Patentliteratur (vgl. US-PS 44 28 965) beschriebene Entwicklung von Substanzen und Methoden zur Desensibilisierung gegen die durch Alkylphenol-Verbindungen hervorgerufenen Allergien.

Handelsübliche Extrakte aus Blättern von *Ginkgo biloba* enthalten zwischen 50 und 10 000 ppm Ginkgolsäuren.

Die nach den aus der DE-PS 17 67 098 und DE-PS 21 17 429 bekannten Verfahren hergestellten Extrakte aus Blättern von *Ginkgo biloba* sind praktisch frei von Alkylphenol-Verbindungen, weil die lipophilen Extraktbestandteile durch eine Flüssig-Flüssig-Extraktion des wasserhaltigen Acetonextraktes mit einem lipophilen, mit Wasser praktisch nicht mischbaren Lösungsmittel, z. B. einem chlorierten niederen aliphatischen Kohlenwasserstoff wie Tetrachlorkohlenstoff entfernt werden. Bei dieser Verfahrensstufe werden jedoch auch die therapeutisch wertvollen Ginkgolide und das Bilobalid sehr stark vermindert, so daß deren Gehalt im Endprodukt nach Beispiel 1 der DE-PS 21 17 429 bei maximal 0,5% für die Summe der Ginkgolide, A, B, C und J und etwa 0,3% für das Bilobalid liegt. Die Summe der Flavonglykoside wurde nach diesem Verfahren dagegen stark angereichert, nämlich von 3 bis 4% im Rohextrakt auf etwa 24% im Endprodukt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, einen Extrakt aus den Blättern von *Ginkgo biloba* bereitzustellen, der praktisch frei von Alkylphenol-Verbindungen ist, einen hohen Gehalt an Flavonglykosiden aufweist und die in den eingesetzten Blättern befindlichen Ginkgolide und Bilobalid praktisch vollständig enthält.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung dieses Extraktes aus den Blättern von *Ginkgo biloba* zu schaffen, welcher praktisch frei von Alkylphenol-Verbindungen ist und einen hohen Gehalt an Flavonglykosiden, Ginkgoliden und Bilobalid aufweist. Das erfindungsgemäße Verfahren soll im Gegensatz zu den bekannten Verfahren nach DE-PS 17 67 098 und DE-PS 21 17 429 die Entfernung der Alkylphenol-Verbindungen ohne die Verwendung von chlorierten aliphatischen Kohlenwasserstoffen erreichen. Der Einsatz von chlorierten Kohlenwasserstoffen in technischen Prozessen ist sehr problematisch wegen der arbeitsmedizinischen Bedenklichkeit, der potentiell-

len Umweltgefährdung dieser Verbindungen und potentieller Rückstände in Arzneimitteln.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber dem Verfahren nach DE-PS 21 17 429 ist darin zu sehen, daß bei der Entfernung der unerwünschten Polyphenol-Verbindungen mit Gerbstoffcharakter (Proanthocyanidine) keine Bleiverbindungen verwendet werden. Verbindungen des Bleis sind wegen des Gesundheitsrisikos der damit arbeitenden Personen höchst unerwünscht und verursachen darüber hinaus erhebliche Kosten bei ihrer ordnungsgemäßen Beseitigung.

Schließlich ist es Aufgabe der Erfindung, Arzneimittel bereitzustellen, die diesen Ginkgo biloba Extrakt mit hohem Gehalt an Flavonglykosiden, Ginkgoliden und Bilobalid enthalten, bei denen praktisch keine Gefahr allergischer Reaktionen besteht, und zwar aufgrund der Entfernung der Alkylphenol-Verbindungen.

Somit betrifft die Erfindung einen Extrakt aus Blättern von Ginkgo biloba, der von Alkylphenol-Verbindungen praktisch frei ist, einen hohen Gehalt an Flavonglykosiden aufweist, und der den größten Teil der in den Blättern ursprünglich befindlichen Ginkgolide und des Bilobalids enthält. Vorzugsweise enthält der erfindungsgemäße Extrakt

- 20 bis 30 Gew.-%, insbesondere 22 bis 26 Gew.-% Flavonglykoside,
- 2,5 bis 4,5 Gew.-% insgesamt der Ginkgolide A, B, C und J,
- 2,0 bis 4,0 Gew.-% Bilobalid,
- weniger als 10 ppm, insbesondere weniger als 1 ppm Alkylphenol-Verbindungen und
- weniger als 10 Gew.-% Proanthocyanidine.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung dieses Ginkgo biloba Extraktes aus Blättern von Ginkgo biloba, das die in den Ansprüchen 3 - 6 geschilderten Verfahrensstufen umfaßt. Im Gegensatz zu dem in der DE-PS 17 67 098 beschriebenen Verfahren zum Abtrennen der lipophilen Bestandteile wird der wäßrig-alkoholische oder wäßrig-acetonische Rohextrakt nicht direkt einer Flüssig-Flüssig-Extraktion mit einem chlorierten aliphatischen Kohlenwasserstoff unterworfen, sondern nach dem Abdestillieren der organischen Lösungsmittelkomponente und Verdünnen mit Wasser auf einen Gehalt von höchstens 10 Gew.-%, vorzugsweise höchstens 5 Gew.-% wird die Hauptmenge der dabei ausfallenden lipophilen Bestandteile abfiltriert. Die Alkylphenol-Verbindungen, das Chlorophyll, Fettsäurederivate und Biflavone fallen wegen ihrer geringen Löslichkeit in Wasser aus und können durch Filtration abgetrennt werden. Unter diesen Bedingungen bleiben die erwünschten Bestandteile des Ginkgo biloba Extraktes in Lösung.

Danach werden analog DE-PS 17 67 098 und DE-PS 21 17 429 die Methyläthylketon- bzw. Methyläthylketon/Aceton-Extrakte hergestellt. Im Gegensatz zum Verfahren nach DE-PS 21 17 429 wird jedoch zur Reduzierung des Gehaltes an Proanthocyanidinen auf weniger als 10% nicht mit einer Bleiverbindung oder einem Polyamid behandelt, sondern eine Verteilung des Butanon-Extraktes zwischen Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren C<sub>4</sub>-<sub>5</sub>-Alkanol durchgeführt, wobei die Proanthocyanidine in der Wasserphase verbleiben.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Ausrührung mit Methyläthylketon bzw. Methyläthylketon/Aceton direkt ersetzt durch eine Ausrührung der von

lipophilen Bestandteilen befreiten wäßrigen Extraktlösung mit einem mit Wasser nicht mischbaren Alkanol mit 4 oder 5-C-Atomen. Bevorzugt ist aus wirtschaftlichen Gründen n-Butanol. Dabei können der wäßrigen Extraktlösung 10 bis 30 Gew.-% Natriumchlorid oder Ammoniumsulfat zugesetzt werden.

Die weitere Verminderung der Alkylphenol-Verbindungen auf einen Gehalt von weniger als 10 ppm erfolgt in einer Nachentfettungsstufe dadurch, daß man den Butanol bzw. Pentanol-Extrakt vom Lösungsmittel durch Destillieren befreit, in 20 bis 60 gewichtsprozentigem wäßrigem Äthanol eine Lösung mit 5 bis 20 Gew.-% Feststoffgehalt herstellt und diese mit einem aliphatischen Kohlenwasserstoff mit einem Siedepunkt von 60 bis 100°C einer mehrstufigen Flüssig-Flüssig-Extraktion unterwirft.

Außerdem betrifft die Erfindung Arzneimittel, die nach Anspruch 7 durch einen Gehalt an Ginkgo biloba Extrakt gekennzeichnet sind.

Der erfindungsgemäß hergestellte Extrakt zeigt in pharmakologischen Versuchsmodellen durchblutungsfördernde, Ischämieschäden verhindernde, Radikalfänger- und die Thrombozytenaggregation hemmende Eigenschaften.

Zur Herstellung von Arzneimitteln kann der erfindungsgemäße Ginkgo biloba Extrakt in üblicher Weise verarbeitet werden, z. B. zu Lösungen, Dragees, Tabletten oder Injektionspräparaten. Die Arzneimittel der Erfindung werden zur Behandlung von peripheren und cerebralen arteriellen Durchblutungsstörungen verwendet.

Die Beispiele erläutern die Erfindung. Teile und Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht, sofern nichts anderes angegeben ist.

#### Beispiel 1

100 kg getrocknete Blätter von Ginkgo biloba werden in einer Mühle auf eine Korngröße von kleiner als 4 mm zerkleinert. Nach Zugabe von 750 kg 60 gew.-%igem wäßrigem Aceton wird das Gemisch 30 Minuten bei 57 bis 59°C intensiv gerührt. Der feste Rückstand wird durch Filtration oder Zentrifugation abgetrennt und einer zweiten Extraktion unter den gleichen Bedingungen unterworfen. Die Extrakte aus der ersten und zweiten Extraktionsstufe werden vereinigt. Der Ginkgolsäuregehalt, bezogen auf den Trockenextrakt, beträgt etwa 13 000 ppm. Der erhaltene Extrakt wird unter vermindertem Druck auf einen Feststoffgehalt von 30 bis 40% und höchstens etwa 5 Gew.-% Aceton eingeeengt. Durch Zugabe von Wasser wird das Konzentrat auf das doppelte Volumen verdünnt und unter Rühren auf etwa 12°C abgekühlt. Es bildet sich ein Niederschlag, der die Hauptmenge der in den Blättern vorhandenen Ginkgolsäuren, d. h. der Alkylphenol-Verbindungen, enthält. Nach 1 Stunde bei dieser Temperatur wird der entstandene Niederschlag abzentrifugiert und verworfen.

Im erhaltenen wäßrigen Überstand beträgt der Ginkgolsäure-Gehalt, bezogen auf den Trockenextrakt, etwa 320 ppm.

Zu 100 Teilen der wäßrigen Lösung werden 30 Teile Ammoniumsulfat gegeben. Das Gemisch wird gerührt. Nach dem Auflösen des Ammoniumsulfats wird mit einem Gemisch aus Methyläthylketon und Aceton im Verhältnis 6 : 4 bis 1 : 1 eine Flüssig-Flüssig-Extraktion durchgeführt, wobei zweimal jeweils das halbe Volumen an organischem Lösungsmittel der wäßrigen Lösung zu-

gesetzt wird und nach intensivem Rühren und Umpumpen die nach Abstellen des Vermischungsvorganges sich bildende organische Oberphase jeweils abgetrennt wird.

Die Methyläthylketon-Aceton-Lösung wird unter vermindertem Druck konzentriert auf einen Feststoffgehalt von 50 bis 70%. Mit Wasser wird verdünnt auf einen Feststoffgehalt von 10%. Diese praktisch wäßrige Extraktlösung wird dreimal mit jeweils ihrem halben Volumen wassergesättigtem n-Butanol ausgerührt. Die vereinigten Butanol-Phasen werden unter vermindertem Druck auf mindestens 50% Feststoffgehalt eingengt. Zur Entfernung von n-Butanol aus dem hochkonzentrierten Extrakt durch azeotrope Destillation wird dabei vorzugsweise Wasser zugesetzt. Das erhaltene wäßrige Konzentrat wird durch Zugabe von Wasser und Äthanol so verdünnt, daß eine Lösung mit 10 Gew.-% Trockenextrakt in 30 Gew.-% wäßrigem Äthanol erhalten wird.

Zur Entfernung der Alkylphenol-Verbindungen auf einen Restgehalt von weniger als 10 ppm wird diese Lösung mindestens dreimal mit jeweils 1/3 ihres Volumens n-Heptan bei Raumtemperatur ausgerührt.

Die Wasserphase wird unter vermindertem Druck auf einen Feststoffgehalt von mindestens 50% konzentriert und bei einer Produkttemperatur von höchstens etwa 60 bis 80°C zu einem Trockenextrakt mit einem Wassergehalt von weniger als 5% getrocknet.

Aus 100 kg Ginkgo-Blättern werden 2,7 kg Ginkgo biloba Extrakt mit einem Gehalt von 24,8 % Flavonglykosiden, 3,2% Ginkgoliden, 2,9% Bilobalid, etwa 5% Proanthocyanidinen und weniger als 1 ppm Alkylphenol-Verbindungen erhalten.

#### Beispiel 2

Die nach Beispiel 1 erhaltene wäßrige Extraktlösung nach dem Abzentrifugieren des aus vorwiegend lipophilen Bestandteilen bestehenden Niederschlags wird dreimal mit jeweils ihrem halben Volumen Butan-2-ol (sek.-Butylalkohol) ausgerührt.

Die erhaltene Butan-2-ol-Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft, bis ein Konzentrat mit mindestens 50% Feststoffgehalt vorliegt. Zur Entfernung von n-Butanol aus dem hochkonzentrierten Extrakt durch azeotrope Destillation wird dabei vorzugsweise Wasser zugesetzt. Nach Verdünnen mit Wasser und Äthanol auf einen Feststoffgehalt von ca. 10% und ca. 30 Gew.-% Äthanol in der Lösung wird dreimal mit jeweils 1/3 des Volumens Cyclohexan ausgerührt.

Die Wasserphase wird unter vermindertem Druck auf einen Feststoffgehalt von mindestens 50% konzentriert und bei höchstens 60 bis 80°C Produkttemperatur zu einem Trockenextrakt mit einem Wassergehalt von weniger als 5% getrocknet.

Aus 100 kg Ginkgo-Blättern werden 2,9 kg Ginkgo biloba Extrakt mit einem Gehalt von 25,3% Flavonglykosiden, 3,4% Ginkgoliden, 3,1% Bilobalid, etwa 4,2% Proanthocyanidinen und weniger als 1 ppm Alkylphenol-Verbindungen erhalten.

#### Beispiel 3

Lösung zum Einnehmen:

100 ml Lösung enthalten:

Ginkgo biloba Extrakt	4,0 g
Äthanol	50,0 g
entmineralisiertes Wasser ad	100,0 ml

#### Beispiel 4

überzogene Tabletten:

1 Tablette enthält:

Ginkgo biloba Extrakt	40,00 mg
mikrokristalline Cellulose	100,00 mg
Milchzucker	80,00 mg
kolloidale Kieselsäure	25,00 mg
Talcum (im Kern)	4,50 mg
Magnesiumstearat	0,50 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	12,00 mg
Eisenoxid-Pigment	0,10 mg
Talcum (in der Hülle)	0,50 mg
Gewicht einer überzogenen Tablette ca.	262,60 mg

#### Patentansprüche

1. Von Alkylphenol-Verbindungen praktisch freier Extrakt aus den Blättern von Ginkgo biloba mit einem erhöhten Gehalt an Flavonglykosiden, dadurch gekennzeichnet, daß er den größten Teil der in den Blättern ursprünglich befindlichen Ginkgolide und Bilobalid enthält.
2. Extrakt nach Anspruch 1, enthaltend
  - 20 bis 30 Gew.-%, insbesondere 22 bis 26 Gew.-% Flavonglykoside,
  - 2,5 bis 4,5 Gew.-% insgesamt der Ginkgolide A, B, C und J,
  - 2,0 bis 4,0 Gew.-% Bilobalid,
  - weniger als 10 ppm, insbesondere weniger als 1 ppm Alkylphenol-Verbindungen und
  - weniger als 10 Gew.-% Proanthocyanidine.
3. Verfahren zur Herstellung eines von Alkylphenol-Verbindungen praktisch freien Extraktes aus den Blättern von Ginkgo biloba mit einem erhöhten Gehalt an Flavonglykosiden und einem Gehalt an Ginkgoliden und Bilobalid, der dem größten Teil dieser in den Blättern ursprünglich vorhandenen Bestandteile entspricht, wobei dieses Verfahren eine Extraktion der Blätter mit wasserhaltigem Aceton, einem wasserhaltigen Alkanol mit 1 bis 3 C-Atomen oder wasserfreiem Methanol, eine Stufe zur Entfernung der lipophilen Bestandteile, mindestens eine Behandlung mit Ammoniumsulfat und darauf folgende Extraktion mit Methyläthylketon oder einem Gemisch aus Methyläthylketon und Aceton umfaßt, dadurch gekennzeichnet, daß man aus dem Extrakt der Blätter mit dem wäßrig-organischen Lösungsmittel die Hauptmenge des organischen Lösungsmittels abtrennt, die verbleibende wäßrige Lösung auf einen Feststoffgehalt von 5 bis 25 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 15 bis 20 Gew.-% verdünnt, dieselbe abkühlt und bis zur Bildung eines, aus den in Wasser schwer löslichen lipophilen Bestandteilen bestehenden Niederschlags stehen läßt und letzteren abtrennt, und daß man die aus

einem direkt durch Extraktion des Filtrates hergestellten Butanol- bzw. Pentanol-Extrakt oder nach Verteilung eines Methyläthylketon-Aceton-Extraktes zwischen Butanol bzw. Pentanol und Wasser erhaltene wäßrig-alkoholische Lösung zur weiteren Abtrennung der Alkylphenol-Verbindungen mit einem aliphatischen oder cycloaliphatischen Lösungsmittel mit einem Siedepunkt von etwa 60 bis 100°C extrahiert.

4. Verfahren zur Herstellung eines Extraktes aus Blättern von Ginkgo biloba, enthaltend

– 20 bis 30 Gew.-%, insbesondere 22 bis 26 Gew.-% Flavonglykoside,

– 2,5 bis 4,5 Gew.-% insgesamt der Ginkgolide A, B, C und J,

– 2,0 bis 4,0 Gew.-% Bilobalid,

– weniger als 10 ppm, insbesondere weniger als 1 ppm Alkylphenol-Verbindungen und

– weniger als 10 Gew.-% Proanthocyanidine,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) frische oder getrocknete grüne Blätter von Ginkgo biloba mit wasserhaltigem Aceton, einem wasserhaltigen Alkanol mit 1 bis 3 C-Atomen oder wasserfreiem Methanol bei einer Temperatur von etwa 40 bis 100°C extrahiert,

b) aus dem Extrakt die Hauptmenge des organischen Lösungsmittels auf einen Gehalt von höchstens 10 Gew.-%, vorzugsweise höchstens 5 Gew.-% abtrennt, wobei bei den letzten Destillationsstufen gegebenenfalls Wasser zugesetzt wird,

c) die verbleibende, konzentrierte wäßrige Lösung mit Wasser auf einen Feststoffgehalt von 5–25 Gew.-%, vorzugsweise 15–20 Gew.-% verdünnt, unter Rühren auf eine Temperatur unter 25°C, vorzugsweise von etwa 10 bis 12°C abkühlt, bis zur Bildung eines Niederschlages stehen läßt und den entstandenen Niederschlag, bestehend aus den in Wasser schwer löslichen lipophilen Bestandteilen, abtrennt,

d) die verbleibende wäßrige Lösung mit Ammoniumsulfat bis zu einem Gehalt von 30 Gew.-% versetzt und die entstandene Lösung mit Methyläthylketon oder einem Gemisch enthaltend Methyläthylketon und Aceton in einem Verhältnis von 9 : 1 bis 4 : 6, vorzugsweise 6 : 4 extrahiert,

e) den erhaltenen Extrakt auf einen Feststoffgehalt von 50 bis 70% konzentriert und das erhaltene Konzentrat mit Wasser auf einen Feststoffgehalt von 5–20% verdünnt,

f) die so erhaltene Lösung mehrstufig mit einem mit Wasser nicht mischbaren Butanol oder Pentanol extrahiert,

g) die Butanol- bzw. Pentanolphasen auf einen Feststoffgehalt von 50–70% konzentriert,

h) das Konzentrat durch Zugabe derartiger Mengen von Wasser und Äthanol verdünnt, daß eine Lösung von 5 bis 20 Gew.-% Trockenextrakt in 20 bis 60 Gew.-% wäßrigem Äthanol erhalten wird,

i) die wäßrig-alkoholische Lösung mit einem aliphatischen oder cycloaliphatischen Lösungsmittel mit einem Siedepunkt von etwa 60 bis 100°C zur weiteren Abtrennung der Alkylphenol-Verbindungen extrahiert,

j) die Wasserphase unter vermindertem Druck

konzentriert und bei einer Temperatur von höchstens 60 bis 80°C zu einem Trockenextrakt mit einem Wassergehalt von weniger als 5% trocknet.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verfahrensstufen (d) und (e) wegläßt und die in (c) erhaltene wäßrige Lösung gemäß Stufe (f) bis (j) weiterverarbeitet, wobei in Stufe (f) der wäßrigen Lösung 10 bis 30 Gew.-% Natriumchlorid oder Ammoniumsulfat, vorzugsweise 20% Ammoniumsulfat, zugesetzt werden können.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe (f) n-Butanol verwendet.

7. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Ginkgo biloba Extrakt nach Anspruch 1 oder 2 oder erhältlich nach einem der Ansprüche 3 bis 6.

— Leerseite —